



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106478636 B

(45)授权公告日 2019.02.15

(21)申请号 201610765692.8

(22)申请日 2016.08.30

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106478636 A

(43)申请公布日 2017.03.08

(73)专利权人 山东罗欣药业集团恒欣药业有限公司

地址 273400 山东省临沂市费县经济开发区岩滨路西侧

(72)发明人 刘新泉 马少红 田松

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)

(56)对比文件
CN 104193748 A,2014.12.10,
CN 105669673 A,2016.06.15,

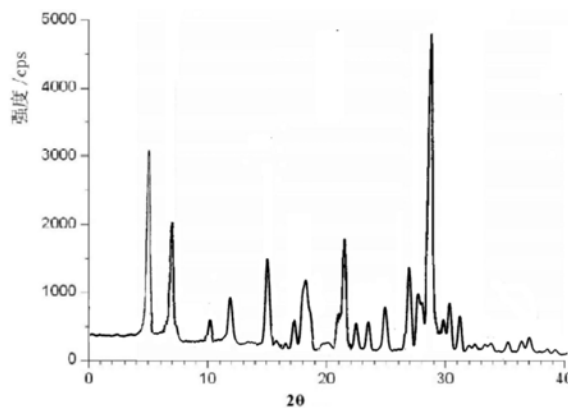
CN 104193748 A,2014.12.10,
CN 105801583 A,2016.07.27,
WO 2013150495 A2,2013.10.10,
CN 104098571 A,2014.10.15,
CN 104370912 A,2015.02.25,
WO 2015037016 A2,2015.03.19,
EP 2816043 A1,2014.12.24,
CN 104710425 A,2015.06.17,

审查员 张倩

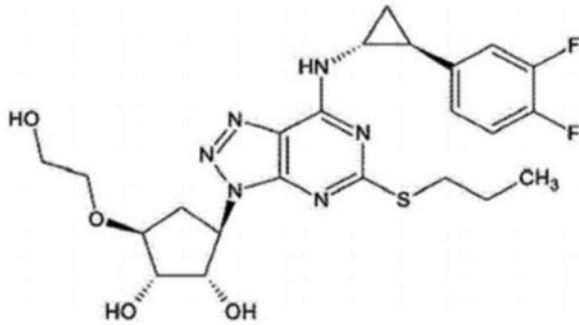
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称
替格瑞洛晶型及制备方法

(57)摘要
本发明属于药物化学领域,涉及替格瑞洛晶型及制备方法。将替格瑞洛粗品加入到乙酸乙酯与异丙醚的混合溶剂中,升温至65℃,分段降温析晶,得替格瑞洛晶型。本发明提供的替格瑞洛晶型具有溶解度改善,晶型稳定的特点。



1. 一种式I所示替格瑞洛晶型,使用Cu-K α 辐射,其特征在于,所述晶型以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的X-射线粉末衍射图谱在 $5.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.22 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.41 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.49 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.82 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $31 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰;



(I)

2. 如权利要求1所述替格瑞洛晶型,其特征在于,替格瑞洛晶型具有如图1所示的X-射线粉末衍射图谱。

3. 一种如权利要求1所述替格瑞洛晶型的制备方法,包括如下步骤:

将替格瑞洛粗品加入到乙酸乙酯和异丙醚的混合溶剂中,升温至 65°C ,溶清后加入活性炭搅拌,热抽滤除去活性炭,所得滤液采用分段降温的方式搅拌析晶,温度逐步降至 10°C ,搅拌析晶完全;过滤,得替格瑞洛晶型;所述的替格瑞洛粗品与乙酸乙酯和异丙醚的混合溶剂的质量体积比为 $1:3 \sim 5\text{g/ml}$,所述乙酸乙酯和异丙醚的体积比为 $5 \sim 2:1$;

所述的分段降温的方式搅拌析晶过程是:

- 1) 45°C 保温搅拌20分钟;
- 2) 降温至 35°C 保温搅拌40分钟;
- 3) 降温至 25°C 保温搅拌30分钟;
- 4) 最后降温至 10°C 继续保温搅拌2小时。

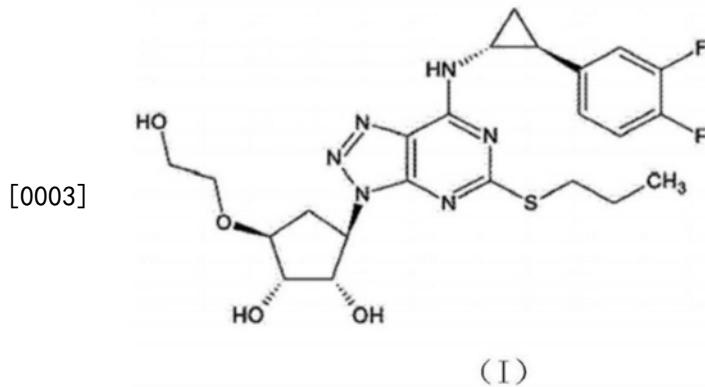
替格瑞洛晶型及制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及替格瑞洛晶型及制备方法。

背景技术

[0002] 替格瑞洛(Ticagrelor), 化学名为(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙氨基]-5-(硫丙基)-3H-[1,2,3]三唑[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇, 结构式如式1所示:



[0004] 替格瑞洛(Ticagrelor)属于环戊基三唑并嘧啶类化合物,是由阿斯特拉曾尼卡公司开发的一种新型的、具有选择性的小分子抗凝血药。该药能可逆性地作用于血管平滑肌细胞上的嘌呤2受体亚型P2Y₁₂,对ADP引起的血小板聚集有明显的抑制作用,且口服使用后起效迅速,因此能有效改善急性冠心病患者的症状。并且由于替格瑞洛的抗血小板作用是可逆的,其对于那些需在先期进行抗凝治疗后再行手术的病人尤为适用。

[0005] 阿斯利康公司的专利CN1247583C公开了替格瑞洛的四个晶型(晶型I,晶型II,晶型III,晶型IV)和无定形状态及其制备方法,此四种晶型和无定形均是“无水”状态。无论是上述何种晶型,替格瑞洛在水中的溶解度很小,市场上用的替格瑞洛的II在水中的溶解度也只有16 $\mu\text{g}/\text{ml}$,为此,本发明制得的替格瑞洛晶型具有更好的溶解度和稳定性。

发明内容

[0006] 本发明的目的提供了一种替格瑞洛晶型,该晶型具有溶解度改善,稳定性高,重现性好的特点,易于规模化生产。

[0007] 本发明提供一种替格瑞洛晶型,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $5.17\pm 0.2^\circ$ 、 $7.22\pm 0.2^\circ$ 、 $10.28\pm 0.2^\circ$ 、 $11.98\pm 0.2^\circ$ 、 $15.35\pm 0.2^\circ$ 、 $17.28\pm 0.2^\circ$ 、 $18.21\pm 0.2^\circ$ 、 $21.41\pm 0.2^\circ$ 、 $22.49\pm 0.2^\circ$ 、 $24.99\pm 0.2^\circ$ 、 $26.08\pm 0.2^\circ$ 、 $27.82\pm 0.2^\circ$ 、 $28.95\pm 0.2^\circ$ 、 $29.99\pm 0.2^\circ$ 、 $31\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0008] 进一步地,替格瑞洛晶型具有如图1所示的X-射线粉末衍射谱图。

[0009] 又进一步,本发明提供的替格瑞洛晶型,其制备方法包括如下步骤:

[0010] 将替格瑞洛粗品加入到乙酸乙酯和异丙醚有机溶剂的混合溶剂中,升温至 65°C ,溶清后加入活性炭搅拌,热抽滤除去活性炭,所得滤液采用分段降温的方式搅拌析晶,温度

逐步降至10℃,搅拌析晶完全;过滤,得替格瑞洛晶型;

[0011] 所述的分段降温的方式搅拌析晶过程是:

[0012] 1) 45℃保温搅拌20分钟;

[0013] 2) 降温至35℃保温搅拌40分钟;

[0014] 3) 降温至25℃保温搅拌30分钟;

[0015] 4) 最后降温至10℃继续保温搅拌2小时。

[0016] 更进一步地,所述的替格瑞洛粗品与乙酸乙酯和异丙醚混合溶剂的质量体积比为1:3~5g/ml,所述乙酸乙酯和异丙醚有机溶剂的体积比为5~2:1。

[0017] 本发明所采用的乙酸乙酯、异丙醚为低毒的第三或第四类溶剂,溶剂毒性小,药物安全性高,不会出现结晶体系粘稠现象,成本低廉,有利于工业放大和药物生产。

[0018] 本发明采用分段降温方式既可避免由于析晶速度快将杂质包含产品中,又能得到重现性好的晶型。

[0019] 本发明人还发现替格瑞洛相比现有的晶型水溶性得到改善,有利于临床的使用。

[0020] 本发明对替格瑞洛的稳定性进行了研究,替格瑞洛于温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$,湿度 $60\% \pm 10\%$ 条件下长期留样,稳定性考察12个月后,其含量未见明显降低,最大单杂未见明显增加,各项指标均无明显变化,说明本品具有良好的稳定性,重现性,便于长期储存,临床用药更为安全。

附图说明

[0021] 图1是替格瑞洛晶型X-射线粉末衍射图谱。

[0022] 图2是替格瑞洛晶型热重分析图谱。

具体实施方式

[0023] 以下实施例仅用于进一步说明本发明,但不限制本发明。

[0024] 实施例1替格瑞洛晶型的制备

[0025] 向1000ml烧瓶中加入30g替格瑞洛粗品、75ml乙酸乙酯、15ml异丙醚,升温至65℃;待溶清后加入活性炭搅拌;热抽滤,将滤液置于45℃热水浴中,保温搅拌析晶20分钟,降温至35℃保温搅拌析晶40分钟,降至25℃保温搅拌析晶30分钟,降温至10℃继续保温搅拌2小时充分析晶,抽滤,干燥得替格瑞洛晶型28.5g,HPLC纯度99.93%。

[0026] 所得晶型经X-射线粉末衍射图谱测定,结果如图1,以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的X-射线粉末衍射谱图谱在 $5.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.22 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.41 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.49 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.82 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $31 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。热重分析图谱如图2所示,晶型熔点为132-138℃,替格瑞洛晶型在降解之前无重量损失,可以推断为替格瑞洛的无水合物。

[0027] 实施例2替格瑞洛晶型的制备

[0028] 向1000ml烧瓶中加入30g替格瑞洛粗品、60ml乙酸乙酯、30ml异丙醚,升温至65℃;待溶清后加入活性炭搅拌;热抽滤,将滤液置于45℃热水浴中,保温搅拌析晶20分钟,降温至35℃保温搅拌析晶40分钟,降至25℃保温搅拌析晶30分钟,降温至10℃继续保温搅拌2小

时充分析晶,抽滤,干燥得替格瑞洛晶型28.7g,HPLC纯度99.95%。

[0029] 根据XPRD数据,所得晶型与实施例1中晶型一致。采用美国Perkin-Elmer公司PE Pyris Diamond TG热重分析仪得到的热重分析图谱与实施例1一致。

[0030] 实施例3替格瑞洛晶型的制备

[0031] 向1000ml烧瓶中加入30g替格瑞洛粗品、125ml乙酸乙酯、25ml异丙醚,升温至65℃;待溶清后加入活性炭搅拌;热抽滤,将滤液置于45℃热水浴中,保温搅拌析晶20分钟,降温至35℃保温搅拌析晶40分钟,降至25℃保温搅拌析晶30分钟,降温至10℃继续保温搅拌2小时充分析晶,抽滤,干燥得替格瑞洛晶型29.3g,HPLC纯度99.96%。

[0032] 根据XPRD数据,所得晶型与实施例1中晶型一致。采用美国Perkin-Elmer公司PE Pyris Diamond TG热重分析仪得到的热重分析图谱与实施例1一致。

[0033] 实施例4替格瑞洛晶型的制备

[0034] 向1000ml烧瓶中加入30g替格瑞洛粗品、100ml乙酸乙酯、50ml异丙醚,升温至65℃;待溶清后加入活性炭搅拌;热抽滤,将滤液置于45℃热水浴中,保温搅拌析晶20分钟,降温至35℃保温搅拌析晶40分钟,降至25℃保温搅拌析晶30分钟,降温至10℃继续保温搅拌2小时充分析晶,抽滤,干燥得替格瑞洛晶型29.5g,HPLC纯度99.98%。

[0035] 根据XPRD数据,所得晶型与实施例1中晶型一致。采用美国Perkin-Elmer公司PE Pyris Diamond TG热重分析仪得到的热重分析图谱与实施例1一致。

[0036] 试验例1

[0037] 溶解度试验

[0038] 该试验例考察了本发明替格瑞洛晶型与现有技术的替格瑞洛在水中的溶解性。

[0039] 样品编号如下:

[0040] 样品1:本发明实施例1制得的替格瑞洛;

[0041] 样品2:本发明实施例2制得的替格瑞洛;

[0042] 样品3:本发明实施例3制得的替格瑞洛;

[0043] 样品4:本发明实施例4制得的替格瑞洛;

[0044] 样品5:按照专利CN1247583C的实施例1的方法制得的替格瑞洛多晶型I;

[0045] 样品6:按照专利CN1247583C的实施例2的方法制得的替格瑞洛多晶型II;

[0046] 样品7:按照专利CN1247583C的实施例3的方法制得的替格瑞洛多晶型III;

[0047] 样品8:按照专利CN1247583C的实施例4的方法制得的替格瑞洛多晶型IV;

[0048] 样品9:按照专利CN1247583C的实施例5的方法制得的替格瑞洛无定形;

[0049] 溶解度试验方法:

[0050] 按照中国药典2010年版二部“凡例”规定的方法做了以下几种溶剂的溶解度试验。

[0051] 方法:称取研成细粉的各样品适量(精确至±2.0%),加入一定量体积的水,在25±2℃室温下每隔5分钟振摇30秒,观察30分钟内溶解情况,结果见表1。

[0052] 表1溶解度试验结果

[0053]	样品编号	溶解度 (mg/ml)
	样品1	0.119
	样品2	0.121
	样品3	0.124
	样品4	0.128
[0054]	样品5	0.012
	样品6	0.016
	样品7	0.015
	样品8	0.014
	样品9	0.020

[0055] 从试验结果可以看出,本发明与现有技术相比,本发明制得的替格瑞洛晶型在水中的溶解性增大。

[0056] 试验例2

[0057] 稳定性试验

[0058] 为了进一步考察替格瑞洛晶型的长期稳定性,本发明针对实施例1~4的替格瑞洛晶型于温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$,湿度 $60\% \pm 10\%$ 条件下长期留样,稳定性考察12个月后,试验结果如表2所示。

[0059] 表2稳定性试验结果

[0060]

项目	纯度				最大单个杂质			
	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4
时间(月)								
0	99.93%	99.95%	99.96%	99.98%	0.06%	0.05%	0.04%	0.03%
3	99.92%	99.94%	99.95%	99.97%	0.07%	0.05%	0.04%	0.03%
6	99.91%	99.92%	99.94%	99.96%	0.08%	0.07%	0.05%	0.04%
9	99.90%	99.91%	99.93%	99.96%	0.09%	0.08%	0.06%	0.05%
12	99.89%	99.90%	99.92%	99.95%	0.10%	0.09%	0.07%	0.06%

[0061] 结果显示,在温度 $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$,相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 放置12个月,各项指标均无明显变化,说明本品具有良好的稳定性,重现性,便于长期储存,临床用药更为安全。

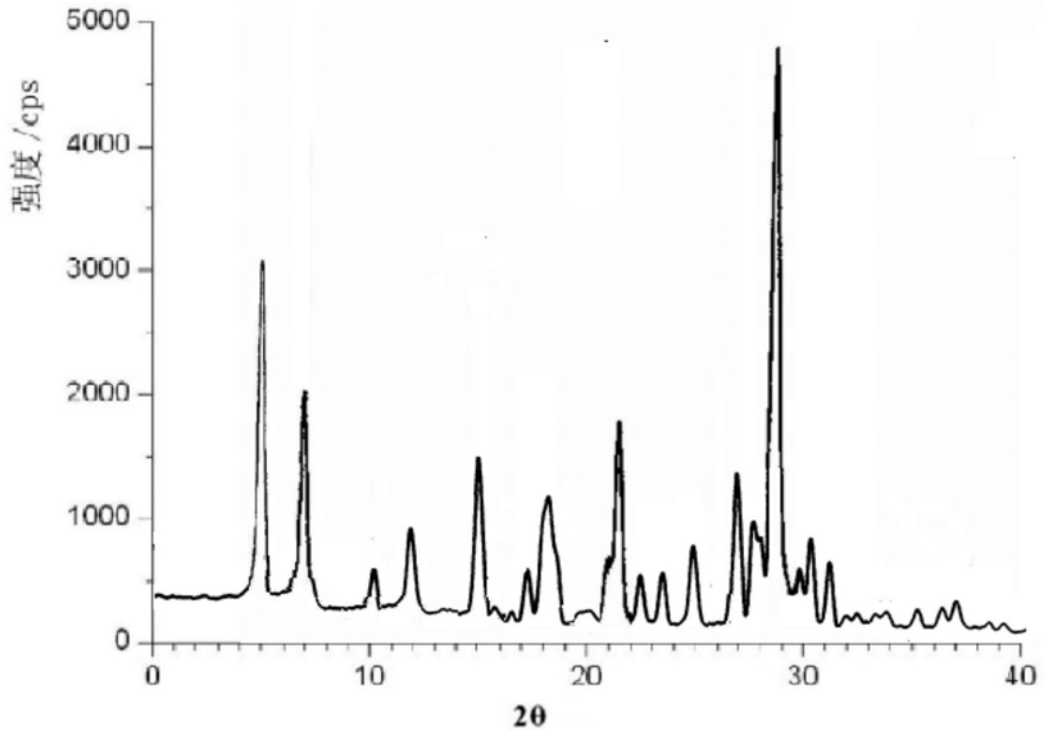


图1

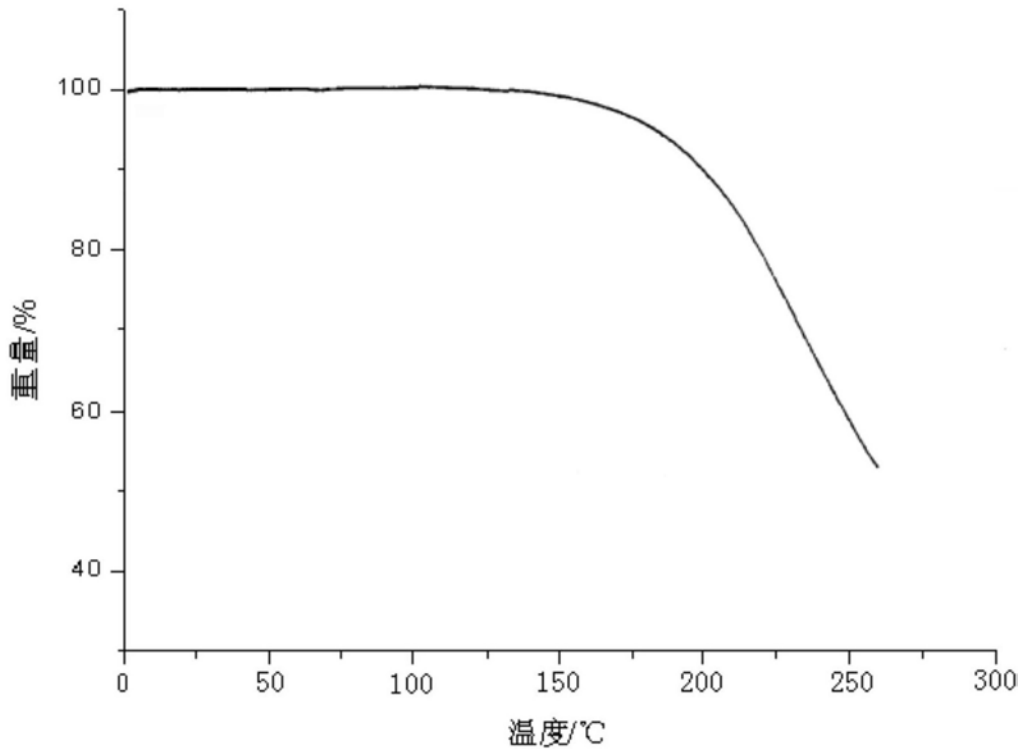


图2